

Rec'd PCT/PTO 03 SEP 2004

10/506512
PCT/JP03/02410

日 本 国 特 許 庁

JAPAN PATENT OFFICE

03.03.03

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office

出 願 年 月 日

Date of Application:

2002年 3月 4日

出 願 番 号

Application Number:

特願2002-057943

[ST.10/C]:

[JP2002-057943]

出 願 人

Applicant(s):

株式会社 メドレックス

REC'D 25 APR 2003

WIPO PCT

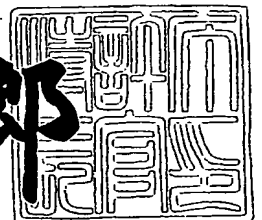
**PRIORITY
DOCUMENT**

SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

2003年 4月 8日

特 許 庁 長 官
Commissioner,
Japan Patent Office

太田信一郎



BEST AVAILABLE COPY

出証番号 出証特2003-3024260

【書類名】 特許願

【整理番号】 29920

【提出日】 平成14年 3月 4日

【あて先】 特許庁長官殿

【国際特許分類】 A61J 3/00

【発明の名称】 生体内で相転移する液状マトリックス

【請求項の数】 13

【発明者】

 【住所又は居所】 徳島県鳴門市鳴門町高島字南4 4 6 番地

 【氏名】 藤井 尊

【発明者】

 【住所又は居所】 香川県大川郡大内町町田3 1 3 - 3 1

 【氏名】 山崎 啓子

【発明者】

 【住所又は居所】 徳島県徳島市末広五丁目1 番1 2 - 5 - 1 0 3

 【氏名】 横山 英輝

【発明者】

 【住所又は居所】 徳島県板野郡北島町新喜来字中竿4 0 - 2 4

 【氏名】 ▲濱▼本 英明

【発明者】

 【住所又は居所】 徳島県鳴門市撫養町立岩字元地8 7 番地3 0 2

 【氏名】 平田 彰彦

【特許出願人】

 【住所又は居所】 香川県大川郡白鳥町松原1 0 5 5 番地

 【氏名又は名称】 株式会社メドレックス

【代理人】

 【識別番号】 100067828

 【弁理士】

 【氏名又は名称】 小谷 悦司

【選任した代理人】

【識別番号】 100075409

【弁理士】

【氏名又は名称】 植木 久一

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 012472

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 図面 1

【物件名】 要約書 1

【プルーフの要否】 要

【書類名】 明細書

【発明の名称】 生体内で相転移する液状マトリックス

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 薬剤の嚥下を容易にする液状の補助剤であって、酸性条件下でゲル化する水溶性高分子を含み、そのゲルの破断応力が約 $3.00 \times 10^2 \text{ N/m}^2$ 以上であることを特徴とする液状マトリックス。

【請求項 2】 上記ゲルの破断応力が、 $2.00 \times 10^3 \text{ N/m}^2$ 以上である請求項 1 に記載の液状マトリックス。

【請求項 3】 上記液状マトリックスの粘度が、 $3.0 \times 10^{-1} \text{ Pa} \cdot \text{s}$ 以下である請求項 1 又は 2 に記載の液状マトリックス。

【請求項 4】 酸性条件下で金属陽イオンを遊離する不溶性塩類を含有する請求項 1 ～ 3 のいずれかに記載の液状マトリックス。

【請求項 5】 上記不溶性塩類が無機酸のアルカリ土類金属塩である請求項 4 に記載の液状マトリックス。

【請求項 6】 上記水溶性高分子がその化学構造中にカルボキシル基又はスルホン酸基を有するものである請求項 1 ～ 5 のいずれかに記載の液状マトリックス。

【請求項 7】 上記水溶性高分子がアルギン酸塩である請求項 1 ～ 5 のいずれかに記載の液状マトリックス。

【請求項 8】 上記水溶性高分子がペクチンである請求項 1 ～ 5 のいずれかに記載の液状マトリックス。

【請求項 9】 上記水溶性高分子がジェランガムとペクチンである請求項 1 ～ 5 のいずれかに記載の液状マトリックス。

【請求項 10】 上記粘度が約 $1.0 \times 10^{-1} \text{ Pa} \cdot \text{s}$ 以下である請求項 1 ～ 9 のいずれかに記載の液状マトリックス。

【請求項 11】 請求項 1 ～ 10 のいずれかに記載の液状マトリックスと薬剤とを含有することを特徴とする経口液剤。

【請求項 12】 上記経口液剤が胃内でゲル化することにより薬剤の徐放性を示す請求項 11 に記載の経口液剤。

【請求項 1 3】酸性条件下でゲル化する水溶性高分子水溶液を、徐放性を有する経口液剤の構成成分として使用する方法。

【発明の詳細な説明】

【0 0 0 1】

【本発明の属する技術分野】

本発明は、生体内で液体状態からゲルへ相転移することにより薬剤の放出を制御することができる液状マトリックス、及び当該液状マトリックスと薬剤とを含有する経口液剤に関する。即ち本発明は、経口投与可能な液状マトリックスであり、胃内でゲル化することにより薬剤の放出速度を制御する作用を発揮することができるものである。

【0 0 0 2】

また、本発明は、酸性条件下でゲル化する水溶性高分子水溶液を、徐放性を有する経口液剤の構成成分として使用する方法に関する。

【0 0 0 3】

【従来技術】

一般に、投薬形態の多くは経口投与であり、その剤形は、散剤・顆粒剤・丸剤・錠剤・カプセル剤などの固形製剤が中心となる。

【0 0 0 4】

しかし、元々薬剤の服用が困難な幼児や老人、また脳卒中後遺症、外傷性脳挫傷、脳性麻痺やパーキンソン病といった疾病や老化などの原因により嚥下障害を有する患者には、服用し易い液状製剤が好まれる。

【0 0 0 5】

そこで、従来、薬剤の安定性を考慮した液状の製剤が開発されてきた。例えば特開平 4 - 3 3 8 3 3 3 号公報、特開平 4 - 3 3 8 3 3 4 号公報、特開平 4 - 3 6 0 8 2 4 号公報及び特公平 4 - 2 2 8 8 6 号公報には、プロスタグランジンやビタミン K の液状製剤が記載されている。

【0 0 0 6】

また、近年、薬剤の有する副作用等を考慮して、薬剤を所望の場所（小腸や患部など）で放出させる技術であるドラッグデリバリーシステムの開発が盛んであ

る。即ち、製剤の組成を工夫することにより、消化管内で消化されることにより製剤が崩壊する速度等を利用して、薬剤の放出速度を制御することが行われている。例えば、特開平8-231435号公報には、生体内分解に応じて薬剤が放出される生体内分解性高分子ヒドロゲルが記載されている。

【0007】

【発明が解決しようとする課題】

従来、液状製剤であるにも拘わらず、薬剤の放出速度を制御することができる技術はなかった。つまり、固形製剤では、一般に消化管内で消化されることにより製剤が崩壊する速度を利用して薬剤の放出速度を制御できるが、液状製剤の場合には、元々薬剤が可溶化等されているため放出速度を制御することは甚だ考えがたい。

【0008】

従って、幼児、老人、嚥下障害者や薬剤服用量の多い患者にとって、液状製剤の経口投与は最も有効な投与方法であるが、液状製剤は、薬剤の徐放性を有さずその薬効を持続させることができないので、服用回数を減らすことができない。また、液状製剤は、薬剤の吸収性が良く血中濃度が急激に上昇しやすいため、副作用を生じることがある。従って、これら液状製剤が有する本質的な問題を解決することができれば、本来の特徴である服用の容易性に加え、服用回数の軽減や副作用を軽減するなど治療効果を高めることができ、患者のコンプライアンスを向上させるなど、医療上多くの利点を享受できる。

【0009】

また、薬剤の中には難溶性のものや可溶化されたときの安定性が悪いものも数多く見られ、液状製剤とするには本質的な問題を有するものがある。更に、薬剤等が有する苦味をマスキングすることができれば、幼児等への薬剤投与の抵抗を軽減することができる。

【0010】

ところで、特開平8-99885号公報には、制酸性物質及びアルギン酸塩からなり、炭酸マグネシウムを含んでいてもよい粘度安定水性制酸性組成物が開示されている。しかし、当該組成物は、初めから一定以上の粘度を有するゲル（ア

ルギン酸マグネシウム等) であり、必ずしも嚥下が容易なものではない。また、ゲル状物質は高圧又は高熱下でゲルと水とが分離するため、滅菌操作が容易ではないという薬剤製造上における大きな難点を有する。

【 0 0 1 1 】

本発明は、このような現状に鑑みて為されたものであって、その目的は、薬剤を容易に可溶化、分散化或いは懸濁化することができ、液状で嚥下が容易であり、滅菌等の操作性が高く安定であり、苦味のマスキング効果も有し、且つ生体内でゲル化することにより薬剤の放出速度を制御し得る様な液状の医薬用嚥下補助剤として液状マトリックスを提供することにある。

【 0 0 1 2 】

【課題を解決するための手段】

本発明の液状マトリックスは、薬剤の嚥下を容易にする液状の補助剤であって、酸性条件下でゲル化する水溶性高分子を含み、そのゲルの破断応力が約 $3.0 \times 10^2 \text{ N/m}^2$ 以上 (好ましくは $2.00 \times 10^3 \text{ N/m}^2$ 以上) であることを特徴とし、そのゲル化前の粘度が、 $3.0 \times 10^{-1} \text{ Pa} \cdot \text{s}$ 以下であることが好ましい。

【 0 0 1 3 】

また、本発明の液状マトリックスは、酸性条件下で金属陽イオンを遊離する不溶性塩類を含有するものが好ましく、当該不溶性塩類としては、無機酸のアルカリ土類金属塩が好ましい。

【 0 0 1 4 】

本発明の液状マトリックスに含まれる上記水溶性高分子としては、その化学構造中にカルボキシル基又はスルホン酸基を有するもの (カルボキシル基とスルホン酸基の両方が含まれていてもよい。) が好ましく、具体的にはアルギン酸塩、ペクチン、又はジェランガムとペクチンとの組合わせが好ましい。

【 0 0 1 5 】

更に、上記粘度は、約 $1.0 \times 10^{-1} \text{ Pa} \cdot \text{s}$ 以下であることが好ましい。

【 0 0 1 6 】

本発明に係る経口液剤は、上記液状マトリックスと薬剤とを含有することを特

徴とし、胃内でゲル化することにより薬剤の徐放性を示す。

【0017】

本発明に係る方法は、酸性条件下でゲル化する水溶性高分子水溶液を、徐放性を有する経口液剤の構成成分として使用するものである。

【0018】

【発明の実施の形態】

本発明に係る液状マトリックスの最大の特徴は、通常の状態では液状であるために比較的多量の薬剤を含有させることができ、且つ嚥下が容易である一方で、経口投与後、胃内でゲル化することにより薬剤を徐々に放出することができ、その薬効を持続させることが可能な点にある。即ち、本発明に係る液状マトリックスは、液状のまま食道を経由して胃へ入ると、胃酸による強酸性によりその構成成分である水溶性高分子がゲル化するものである。

【0019】

従って、本発明に係る経口液剤では、従来の液状製剤のように胃に至ると直に小腸へ送られてその活性成分である薬剤が吸収され、薬剤の血中濃度等が急激に高まった後に急激に低下するようなことがなく、胃の蠕動により徐々に小腸へ送られることにより薬剤の吸収や薬効の発現が持続的に行われることとなる。

【0020】

また、本発明に係る経口液剤は、液状であるが故に、胃内へ取り込まれた後は直に複雑な絨毛構造を有する胃壁にむら無く広がり、ゲル製剤などでは侵入し難い陰窩部（クリプト）へも入り込み、その後、胃底線から分泌される胃酸の中心となる塩酸が示す強酸性によりゲル化する。よって、胃疾患の原因となるヘリコバクターピロリ菌の除菌治療に使用される薬剤を本発明の液状マトリックスに配合すれば、胃内細部に亘って胃粘膜を保護し、且つ患部で薬剤を持続的に徐々に放出することが可能となるので、胃炎や胃潰瘍等の疾患に非常に有効であると考えられる。また、耐酸性に乏しい抗生物質などを本発明の液状マトリックスに配合すると、当該抗生物質はゲル内に担持されることとなるので、薬剤の活性を保持することができるという効果もある。このヘリコバクターピロリ菌は、主に胃粘膜表層の粘液層に存在するが、本発明の液体マトリックスは、多糖類であるこ

の粘液層とも架橋することにより、強度の高いゲルに相転移する可能性もある。この性質により、除菌に使用されている抗生物質が酸性条件下で失活することを考え合わせると、薬剤の利用率を飛躍的に高めることができる可能性がある。

【 0 0 2 1 】

更に、本発明の液状マトリックスは、栄養やカロリーを生理的に制限することが可能な機能性食品としての使用も考えられる。即ち、液状マトリックスは、胃内で分泌される胃酸によりゲルに相転移するので、結果として分泌される胃酸を一部中和することになる。従って、食事時（食事の前後を含む）にこの液状マトリックスを服用すると、胃酸の一部が液状マトリックスの相転移に使用され、摂取された食物は分解消化が不十分なまま小腸へ運ばれることとなり、その栄養素の腸内吸収が低下することが考えられる。また、高ゲル強度のゲルへ相転移する高分子材料を選択すれば、ゲル化した液状マトリックスは含水ゲルの状態で腸管内を移動するので、その刺激が蠕動運動を高め、便通を容易にすることも考えられる。特に、この液状マトリックスの組成に、それぞれの栄養素に親和性のある適当なポリマーを組合わせれば、食事制限を気にする必要がなくなるなど、糖尿病や高脂血症などの患者はもとより肥満などによる成人病の予防にも本発明は効果を発揮することができ、患者等のクオリティオブライフを向上させることが可能となる。

【 0 0 2 2 】

以下に、本発明の実施形態及びその効果について説明する。

【 0 0 2 3 】

「酸性条件下でゲル化する水溶性高分子」とは、薬理上許容されるものであり且つ胃酸によりゲル化するものであれば特に限定されないが、例えばアルギン酸、グアーガム、ペクチン、ジェランガム、キサンタンガム、トーカストビーンガム或いはこれらの組合わせ等を挙げることができる。更には、アラビアガムやカラギーナン等のそれ自体では酸性条件下でゲル化しないものでも、ジェランガム等と組合わせることにより酸性条件下でゲル化するものも挙げることができる。

【 0 0 2 4 】

より高い徐放性を発揮させるため、高い物理的強度のゲルを形成させるには、

金属陽イオンにより水溶性高分子を架橋させることが好ましい。この場合に使用される水溶性高分子は、通常の状態では水溶性であり、金属陽イオンの添加によりゲル化するものであれば特に限定はされないが、薬理上許容されるものであることが必要である。このような水溶性高分子としては、例えばアルギン酸ナトリウムやアルギン酸プロピレングリコール等のアルギネート；カルボキシビニルポリマー、ポリアクリル酸ナトリウム、ポリビニルアルコール等のビニル系；ポリエチレングリコール、ポリエチレングリコール・ポリプロピレングリコールブロック共重合体等；カルボキシメチルセルロースガム、カルボキシメチルセルロース、カルボキシエチルセルロース等のセルロース誘導体；こんにゃくマンナン、ペクチン、カラギーナン、ローカストビーンガム、グアーガム、アラビアガム等の植物系多糖類；キサンタンガム、ジェランガム、デキストラン、カードラン、ヒアルロン酸等の微生物系多糖類；ゼラチン、カゼイン、コラーゲン等の動物系蛋白質；可溶性でんぷん、メチルでんぷん等のでんぷん系；及びこれらの2種以上の組合わせを挙げることができる。これらの中でも特に好ましいのは、アルギン酸ナトリウム、ペクチン、ジェランガム、ペクチン及びジュランガムの組合わせ、並びにジェランガム及びアラビアガムの組合わせであり、アルギン酸ナトリウムやジェランガムが最適である。ペクチンでは、物理的強度の高いゲルが求められる場合には、メチル化度の低いLMペクチンが好ましく、それ程の物理的強度が望まれない場合には、HMペクチンを使用してもよい。

【 0 0 2 5 】

これら水溶性高分子が金属陽イオンによりゲル化するメカニズムは必ずしも明らかではないが、例えば高分子中の2つのカルボキシル基が金属陽イオンにより配位結合的に架橋されるエッグボックス・モデルが提唱されている。このモデルによれば、高分子中に存在するカルボキシル基2個当り1個の二価陽イオンで配位結合的に架橋され、水溶性高分子はゲル化する。従って、高分子中に存在するカルボキシル基に対して二価陽イオンが十分量存在すれば架橋密度が高いゲルが得られ、反対に二価陽イオンの量を少なめに抑えれば、架橋密度の低いゲルが得られる。従って、「金属陽イオンによりゲル化する水溶性高分子」中に存在するカルボキシル基の存在量を把握した上で「酸性条件下で金属陽イオンを遊離する

不溶性塩類」と「金属陽イオンによりゲル化する水溶性高分子」の含有量を決定することにより、胃内で形成されるゲルの性質をコントロールすることが可能となり、ひいては薬剤の徐放性を制御することができる。また、上記のエッグボックス・モデルを考慮すれば、本発明に使用される「金属陽イオンによりゲル化する水溶性高分子」は、その構造中にカルボキシル基又はスルホン酸基（これら両方を含むものであっても良い。）を有するものであることが好ましい。

【 0 0 2 6 】

また、ゲルの物理的強度は、水溶性高分子の選択や金属陽イオンの添加以外にも、2種以上の水溶性高分子の組合わせによっても調節することができる。例えば、アルギン酸とペクチンや、ジェランガムとペクチンとを組合わせ、その配合割合を工夫することにより、生体内において高い物理的強度を有するゲルを形成させることができる。生体内で高い物理的強度のゲルに変換された液状マトリックスは、胃内で直に崩壊することなく胃蠕動によって小腸へ移行され、小腸以降において徐々に崩壊することにより、高い薬剤徐放性を発揮する。

【 0 0 2 7 】

以上のように、水溶性高分子の選択や組合わせ、及び金属陽イオンの添加の有無やその添加量を調節することにより、胃内で徐々に崩壊する性質や胃内では安定で且つ小腸等で崩壊する性質といった様々な特性を有するゲルを生体内で形成させることができ、薬剤の活性を最大限に発揮させることができるような徐放性の制御が可能となる。

【 0 0 2 8 】

本発明の液状マトリックスがゲル化した後の物理的強度の目安として、その破断応力が約 $3.00 \times 10^2 \text{ N/m}^2$ であることが必要である。破断応力がこれ以下であると、薬剤の徐放性が保てないからである。ここで「約 $3.00 \times 10^2 \text{ N/m}^2$ 以上」とは、小数点第2位を四捨五入することによって $3.00 \times 10^2 \text{ N/m}^2$ 以上となる数値をいい、具体的には $2.95 \times 10^2 \text{ N/m}^2$ 以上の値をいう。当該破断応力は $8.70 \times 10^2 \text{ N/m}^2$ 以上が好ましく、最適には $2.00 \times 10^3 \text{ N/m}^2$ 以上である。

【 0 0 2 9 】

本発明に含有させる水溶性高分子の濃度と液状マトリックスの粘度やゲルの物理的強度との関係は、水溶性高分子の性質によって大きく異なるため、当該濃度は、特に限定されない。しかし、一般的には、当該濃度は0.01～10質量%であることが推奨される。

【0030】

本発明で使用される「酸性条件下で金属陽イオンを遊離する不溶性塩類」は、中性及び弱塩基性の水系溶液中では不溶性又は難溶性を示すが、酸性条件下で溶解して金属陽イオンを遊離する性質を有する。当該不溶性塩類は、薬理上許容されるものであれば特に限定されないが、二価又は三価の金属陽イオンを含有するものが好適であり、例えば、炭酸バリウム、硫酸バリウム、炭酸ストロンチウム、炭酸カルシウム、リン酸カルシウム、リン酸二水素マグネシウム、珪酸アルミン酸マグネシウム、メタ珪酸アルミン酸マグネシウム、無水リン酸水素カルシウム、リン酸水素カルシウム等の無機酸のアルカリ土類金属塩；合成珪酸アルミニウム、リン酸アルミニウム等の無機酸の軽金属塩；水酸化マグネシウム、水酸化アルミナマグネシウム、水酸化アルミニウム、乾燥水酸化アルミニウムゲル等の水酸化物；酸化マグネシウム等の酸化アルカリ土類金属；合成ヒドロタルサイト；ジヒドロキシアルミニウムアミノアセテートやジヒドロキシアルミニウムアミノアセテート；シヨ糖エステルアルミニウム塩などを挙げることができる。ここで一般的には、「不溶性」とは、1gの試料を溶解するために10,000g以上の水を必要とするものをいい、「難溶性」とは、1gの試料を溶解するために1,000～10,000g未満の水を必要とするものを示すが、本発明が有する目的が達成できる範囲であれば、不溶性塩類の溶解度は、これら以上であってもよい。

【0031】

上記「不溶性塩類」の含有量は、液状マトリックス又は医療製剤の全体質量に対して約10質量%以下が好ましく、より好ましくは約5質量%以下である。ここで「約」とは、四捨五入することによりその数字となることを表し、例えば「約10質量%以下」とは、具体的には「10.5質量%未満」をいう。また、含有させる「不溶性塩類」の下限量は、含有させる「金属陽イオンによりゲル化す

る水溶性高分子」の量及び胃内でのゲルの所望する架橋の程度により定められる。

【 0 0 3 2 】

水溶性高分子がその構造中に有するカルボキシル基又はスルホン酸基と不溶性塩類が有する金属陽イオンとのモル比は、前者 1 に対して後者 1 ～ 1 0 であることが好ましく、更に好ましくは前者 1 に対して後者 3 ～ 5 である。

【 0 0 3 3 】

本発明に係る液状マトリックスは、水に「酸性条件下でゲル化する水溶性高分子」を溶解させることにより調製される。

【 0 0 3 4 】

ここで使用される「水」は、薬理上許容される水系溶媒であれば特に限定されないが、好ましくは蒸留水や生理食塩水を挙げることができ、更には蒸留水が好ましい。

【 0 0 3 5 】

本発明に係る液状マトリックスに「酸性条件下で金属陽イオンを遊離する不溶性塩類」を含有させるにあたっては、まず水に水溶性高分子を溶解し、次いで不溶性塩類を加える態様が好ましい。不溶性塩類は水に不溶又は難溶であるからである。また、不溶性塩類を液状マトリックス中で均一に分散させるために、超音波処理等を行ってもよい。更に、調製された液状マトリックスは、薬理上使用されるために高圧滅菌等の滅菌処理を施されることが好ましい。

【 0 0 3 6 】

また、不溶性塩類を含有させる場合、本発明に係る液状マトリックスの液性は、不溶性塩類が溶解しないように中性又は塩基性であることが必要であり、添加される薬剤の安定性を考慮すれば中性又は弱塩基性であることが必要である。更に、添加される薬剤等が多価の金属陽イオンを含んでいたり、酸性を示す場合には、予めその性質を考慮して、液状マトリックスの pH を調整する必要もある。当該調整に使用される酸又は塩基は、薬理上許容されるものであれば特に限定されないが、塩酸や水酸化ナトリウム溶液を使用することが好ましい。

【 0 0 3 7 】

本発明に係る液状マトリックスは、その目的に応じて、薬理上許容されるものであれば、塩類、界面活性剤、着色剤、香料、酸味料、甘味料、防腐剤（パラベン、安息香酸ナトリウム等）等を添加されてもよく、これによって本発明の範囲は何ら限定されるものではない。

【0038】

調製された液状マトリックスの粘度は、 $3.0 \times 10^{-1} \text{Pa} \cdot \text{s}$ 以下であることが好ましく、更に約 $2.0 \times 10^{-1} \text{Pa} \cdot \text{s}$ 以下であることが好ましく、更に約 $1.0 \times 10^{-1} \text{Pa} \cdot \text{s}$ 以下であることが好ましく、特に $1.0 \times 10^{-1} \text{Pa} \cdot \text{s}$ 以下であることが好ましい。粘度がこの範囲以上になると、幼児や嚥下障害を有する患者が本発明に係る液状マトリックスを嚥下するにあたり、苦痛を伴うこととなるからである。従って、より嚥下が困難な患者に対しては、液状マトリックスの粘度は、より低いことが推奨される。ここで「約 $2.0 \times 10^{-1} \text{Pa} \cdot \text{s}$ 以下」とは、小数点以下を四捨五入することによって $2.0 \times 10^{-1} \text{Pa} \cdot \text{s}$ 以下となる数値をいい、具体的には $2.5 \times 10^{-1} \text{Pa} \cdot \text{s}$ 未満をいう。同様に「約 $1.0 \times 10^{-1} \text{Pa} \cdot \text{s}$ 以下」とは、 $1.5 \times 10^{-1} \text{Pa} \cdot \text{s}$ 未満をいう。

【0039】

本発明の液状マトリックスに配合される「薬剤」は、特に限定されることはなく、1種の単独配合はもとより2種以上を複数配合してもよい。可溶性で安定なものであれば、そのまま混和して使用し、難溶性であればシクロデキストリンなどを使用した抱接体とし、可溶化すると共にその安定化を図ればよい。また、難溶性のものは、そのまま分散化或いは懸濁化してもよい。即ち本発明の液状マトリックスは、薬剤に対して分散効果を有しているので、薬剤が不溶性又は難溶性のものであっても薬剤をその中で分散させることができ、薬剤の沈殿等を防止することができる。

【0040】

本発明の液状マトリックスに配合される「薬剤」としては、例えば催眠鎮静剤、抗不安剤、抗てんかん剤、解熱鎮痛消炎剤、抗パーキンソン剤、精神神経用剤、総合感冒剤などの神経系用薬；不整脈用剤、利尿剤、血圧降下剤、血管収縮剤、血管拡張剤、高脂血症用剤などの循環器官薬；呼吸促進剤、鎮咳剤、去痰剤、

鎮咳去痰剤、気管支拡張剤などの呼吸器官用薬；止瀉剤、整腸剤、消化性潰瘍剤、健胃消化剤、下剤、利胆剤などの消化器用薬；各種ホルモン剤；泌尿器官用剤、生殖器官用剤、子宮収縮剤などの泌尿生殖器官及び肛門用薬；ビタミン剤、滋養強壮剤、血液・体液用薬、肝臓疾患用剤、解毒剤、習慣性中毒用剤、痛風治療剤、酵素製剤、糖尿病用剤、細胞賦活用薬、腫瘍用薬、アレルギー用薬、抗生物質、化学療法剤、生物学的製剤、寄生動物用薬、阿片アルカロイド系麻薬、非アルカロイド系麻薬などの代謝性医薬品等を挙げることができるが、これらに限定されるものではない。また、当該薬剤として、小児喘息の治療に用いられるdl-塩酸メチルエフェドリン、ノスカピン、臭化水素酸デキストロメトルファン、リン酸ジヒドロコデイン、ジヒドロコデイン・エフェドリン配合剤などを本発明の液状マトリックスに配合させれば、薬剤活性を持続させ投与回数を減らすことができるので、幼児の治療に非常に有効である。更に、末期癌患者の終末治療には、癌性疼痛を緩和する目的でモルヒネ系製剤やコデイン系製剤などが単独或いは組合わせて投与されるが、これらは固形製剤である。末期癌患者には飲み易い液剤が望ましいが、これらを液剤とすると持続性を持たせることができない。しかし、本発明の液状マトリックスを利用すれば、これらを持続性疼痛緩和剤として患者に投与することができる。更に、胃潰瘍や胃炎に使用する場合、消炎性潰瘍用剤として、メチルチオニン製剤、アズレン製剤、生薬エキス製剤、或いはアセグルタミド、アルジオキサ、ウロガストロン、エカベトナトリウム、塩酸セトラキサート、塩酸ピレンゼピン、塩酸ベネキサート、エンプロスチル、オルノプロスチル、ゲファルナート、スクラルファート、スルピリド、ソファアルコン、テブレノン、トロキシピド、プラウノトール、プログルシド、ポラプレジンク、マレイン酸イルソグラジン、ミソプロストール等を挙げることができる。

【 0 0 4 1 】

本発明の液状マトリックスに薬剤を配合する時期は、特に限定されず、服用される際に混和するものであってもよい。例えば、水に溶解されること等により安定性が損なわれる薬剤については、服用直前に混和することが好ましい。

【 0 0 4 2 】

本発明の液状マトリックスに薬剤を配合しても、配合前後の粘度は殆ど変化す

るものではないが、配合後の粘度は液状マトリックスと同様に、 $3.0 \times 10^{-1} \text{ Pa} \cdot \text{s}$ 以下であることが好ましく、更に約 $2.0 \times 10^{-1} \text{ Pa} \cdot \text{s}$ 以下であることが好ましく、更に約 $1.0 \times 10^{-1} \text{ Pa} \cdot \text{s}$ 以下であることが好ましく、特に $1.0 \times 10^{-1} \text{ Pa} \cdot \text{s}$ 以下であることが好ましい。また、高圧滅菌等の滅菌処理は、薬剤の配合後に行ってもよい。

【0043】

【実施例】

以下に、実施例及び製剤例を示し、本発明を更に詳細に説明するが、本発明の範囲はこれらに限定されるものではない。

【0044】

(実施例1)

蒸留水にアルギン酸ナトリウムを加えて種々の濃度の水溶性高分子水溶液を 10 ml ずつ作り、これに不溶性塩類として種々の量の炭酸カルシウム又はリン酸カルシウムを加えて液状マトリックスを調整した。これらに日本薬局方崩壊試験 1 液 5 ml をずつ加えて、本発明の液状マトリックスが胃内に導入された場合の再現実験を行ない、ゲル化の様子を観察した。結果を図1及び図2に示す。

【0045】

尚、アルギン酸ナトリウムの構成成分は、 β -D-マンヌロン酸及び α -L-グルロン酸のナトリウム塩であり、これら糖酸のナトリウム塩の分子量は共に約 217 で糖1つにつき1つずつカルボキシル基を有するので、それぞれのアルギン酸ナトリウム濃度におけるカルボキシル基のモル数を、概算することができる。

【0046】

図1及び図2の結果より、本発明の液状マトリックスを均一にゲル化させるために金属陽イオンを遊離する不溶性塩類を含有させる場合には、水溶性高分子がその構造中に有するカルボキシル基又はスルホン酸基と不溶性塩類が有する金属陽イオンとのモル比は、前者1に対して後者は少なくとも1以上であることが好ましい。

【0047】

(実施例2)

2種の水溶性高分子を混合して様々なゲル強度（ゲル剪断応力）を有するゲルに転換するよう液剤を調整し、薬剤の徐放性試験を行なった。

【0048】

蒸留水100mlに水溶性高分子としてκカラギーナンとローカストビーンガムとを混合比を変えて加え、十分に攪拌し、様々なゲル強度を有するゲルに転換するような液状マトリックスを複数調製した。更に最終濃度が0.02%となるようにリボフラビンを加え、pHを7.4に調整して液剤を調製した。

【0049】

このリボフラビン-液状マトリックス1mlを、日本薬局方崩壊試験1液30mlが入ったチューブの中に壁面を通じて垂らし、リボフラビン-液状マトリックスが胃内に導入された場合の再現試験を行なった。リボフラビン-液状マトリックスは、崩壊試験1液と接触すると同時にゲル化した。それぞれのゲル強度は、破断応力（ N/m^2 ）として、山電クリープメーターHC2-3805で測定した。

【0050】

当該ゲルを崩壊試験1液中に完全に落とし込んだ後、37℃で震盪して120分後のリボフラビンの放出を測定した。この放出されたりボフラビンの定量法は、「第十三改正日本薬局方解説書」廣川書店、1996年のC-2660～2667に従い、445nmにおける吸光度を測定して比色定量した。当初ゲル内のリボフラビン量を100として、崩壊試験1液中に放出されたりボフラビン量のパーセンテージを計算した。ゲル強度とリボフラビンとの放出率との関係を図3に示す。

【0051】

図3に示した通り、ゲル強度が高い程リボフラビンはゲル内に担持され薬剤は徐放性を示す。即ち、37℃で震盪して120分後においてもゲル内に薬剤が残存していれば、徐放性を有していると評価できる。一方、ゲル強度が低いとリボフラビンは直に放出され、徐放性を示すことができない。即ち、通常、徐放性のないゲルの場合、37℃の崩壊試験1液に浸漬した場合、直ちに薬剤を放出し、約20分でゲルとしての形状を喪失する。ここで、37℃に加温した崩壊試験1液に120分間浸漬し、ゲル中に薬剤が10%以上残存する場合を、徐放性を得

るための最低ゲル強度とした。得られた結果より、この時の破断応力は、約 $3.00 \times 10^2 \text{ N/m}^2$ であった。

【 0 0 5 2 】

(実施例 3)

蒸留水 100 ml にアルギン酸ナトリウム 1 g、LMペクチン 1 g をそれぞれ加えて完全に溶解した後、炭酸カルシウム 1 g を加えて十分に攪拌し、液状マトリックスを 2 つ作製した。この溶液にリボフラビン 100 mg を加えて溶解し、pH を 7.4 に調製した。

【 0 0 5 3 】

このリボフラビン-液状マトリックス 1 ml を、実施例 2 と同様に処理してゲル化させた。当該ゲルの強度を実施例 2 と同様に測定したところ、1 % アルギン酸ナトリウムのもので $1.02 \times 10^4 \text{ N/m}^2$ 、1 % LMペクチンのもので $5.59 \times 10^3 \text{ N/m}^2$ であった。当該ゲルからのリボフラビン放出量を測定した。当初ゲル内のリボフラビン量を 100 として、崩壊試験 1 液中に放出されたりボフラビン量のパーセンテージを計算した。その結果を図 4 に示す。

【 0 0 5 4 】

図 4 に示した通り、水溶性高分子としてアルギン酸を用いた場合、LMペクチンを用いた場合共に、リボフラビンは急激に試験液中に放出されることなく徐々に放出されていることがわかった。従って、本発明の経口液剤は、高い徐放性を示す。

【 0 0 5 5 】

(実施例 4)

蒸留水 100 ml にアルギン酸ナトリウム 1 g を加えて完全に溶解した後、炭酸カルシウム 1 g を加えて十分に攪拌し、液状マトリックスを作製した。この溶液にアセトアミノフェン（吉富ファイン化学株式会社）10 mg を加えて溶解し、pH を 7.4 に調製した。

【 0 0 5 6 】

このアセトアミノフェン-液状マトリックス 1 ml を、100 ml の日本薬局方崩壊試験 1 液に滴下し、アセトアミノフェン-液状マトリックスが胃内に導入

された場合の再現実験を行なった。滴下されたアセトアミノフェン液状マトリックスは直ちにゲル化された。当該ゲルの強度は、 $1.02 \times 10^4 \text{ N/m}^2$ だった。このゲルからのアセトアミノフェンの放出を測定した。この放出されたアセトアミノフェンの定量法は、「第十三改正日本薬局方解説書」廣川書店、1996年のC-69~73に従い、244 nmにおける吸光度を測定して比色定量した。当初ゲル内のアセトアミノフェン量を100として、崩壊試験1液中に放出されたアセトアミノフェン量のパーセンテージを計算した。その結果を図5に示す。

【0057】

図5に示した通り、アセトアミノフェン液状マトリックスが胃内に導入された場合には、水溶性高分子がゲル化し、アセトアミノフェンが徐々に放出されていることがわかった。従って、本発明の経口液剤は、高い徐放性を示す。

【0058】

(実施例5)

実施例4で調整したアセトアミノフェン液状マトリックスを121℃で30分間高圧滅菌処理後、自然減圧し供試試料とした。

【0059】

対象例として、特開平8-99885号公報の記載を参考にして粘度安定性制酸性組成物を調整した。即ち、アルギン酸ナトリウム2.5 g及び水酸化アルミニウム/炭酸マグネシウムゲル(56% Al_2O_3 , 4% MgO) 28 gを精製水約75 mlに加え、約80℃で30分攪拌した。この加熱した反応混合物を、約25℃に保った炭酸マグネシウム35 gの水性懸濁液約400 ml中へ攪拌しながら速やかに混和した。更にアルギン酸ナトリウム47.5 gをこの混合物に加え、キサンタンガム1 g、炭酸カルシウム15 g及び炭酸水素カリウム10 gをそれぞれ添加した後、精製水を加えて1 lにした。調製した対象例を、本発明のアセトアミノフェン液状マトリックスと同様に、高圧滅菌処理した。

【0060】

両試料の高圧滅菌処理後の様子を図6に示す。

【0061】

図6の通り、本発明の経口液剤は高圧滅菌処理を施しても安定した状態を保つ

のに対し、対象例では完全に水層とゲル層に分離した。従って、本発明の経口液剤は、滅菌操作性が非常に高いことが分かる。

【 0 0 6 2 】

(実施例 6)

実施例 2 と同様に、蒸留水 1 0 0 m l に (i) 0 . 5 % アルギン酸 - 0 . 5 % ペクチン、(ii) 1 % アルギン酸 - 1 % ペクチンとなるように 2 種ずつの水溶性高分子を加えて完全に溶解した後、リン酸カルシウム 1 g を加えて十分に攪拌し、液状マトリックスを調製した。この溶液にリボフラビン 1 0 0 m g を加えて溶解し、p H を 7 . 4 に調製した。

【 0 0 6 3 】

調製した 2 種の液状薬剤をそれぞれ日本薬局方崩壊試験 1 液に 6 時間浸漬してゲル化させた。当該ゲルの強度は、0 . 5 % アルギン酸 - 0 . 5 % ペクチンのもので $3 . 0 2 \times 1 0^3 \text{ N/m}^2$ 、1 % アルギン酸 - 1 % ペクチンのもので $1 . 0 0 \times 1 0^4 \text{ N/m}^2$ だった。当該ゲルを取出し、付着した日本薬局方崩壊試験 1 液を濾紙により除去した後、日本薬局方崩壊試験 2 液に浸漬することにより、リボフラビン - 液状マトリックスが胃を経て更に小腸へ移行された場合の再現実験を行なった。ゲルから放出されたりボフラビンの放出を、実施例 2 と同様に測定した。その結果を図 7 に示す。

【 0 0 6 4 】

図 7 に示す通り、本発明の経口液剤においては、その構成成分である水溶性高分子の選択或いは組合わせを工夫することにより、ゲルの物理的強度を調節し、胃内のみならず小腸においてもゲルの崩壊を制御することができ、高い徐放性を発揮できることが分かった。

【 0 0 6 5 】

(実施例 7)

健常成人男性 6 名を被験者として、種々の濃度 (粘度) に調製したアルギン酸ナトリウム水溶液を使用して、服用の容易性について官能試験を行なった。結果を図 8 に示す。

【 0 0 6 6 】

本実施例の結果により、服用の容易性を考慮すれば、液状マトリックスの粘度は $3.0 \times 10^{-1} \text{ Pa} \cdot \text{s}$ 以下が好ましいことが明らかとなった。

【0067】

(実施例 8)

健常成人男性 6 名を被験者として、1%の濃度に調製したアルギン酸ナトリウム水溶液 20 ml に苦味成分として塩化カルシウム 50 mg を加えたものを使用して、苦味のマスキング効果について官能試験を行なった。対象例としては、水 20 ml に塩化カルシウム 50 mg を加えたものを使用した。結果を図 9 に示す。

【0068】

本試験の結果により、本発明の液状マトリックスは、薬剤等の苦味をマスキングする効果を有することが明らかとなった。

【0069】

(実施例 9)

蒸留水にジェランガム及び LM ペクチンを溶解し、それぞれの濃度が 0.5% になるように混合した液状マトリックスを調製した。この液状マトリックス 10 ml にリボフラビン 10 mg を加えて溶解し、pH を 7.4 に調整した。

【0070】

このリボフラビン-液状マトリックス 1 ml を日本薬局方崩壊試験 1 液に滴下し、リボフラビン-液状マトリックスが胃内投与された場合の再現試験を行なった。その結果、滴下されたりボフラビン-液状マトリックスは、滴下と同時にゲル化した。当該ゲルの強度は、 $3.00 \times 10^4 \text{ N/m}^2$ だった。このゲルからのリボフラビンの放出を、実施例 2 と同様に測定した。更に実施例 6 と同様に、日本薬局方崩壊試験 2 液への溶出も調べた。結果を図 10 に示す。

【0071】

この結果に示す通り、ゲル内のリボフラビンは、急激に放出されることはなく、徐々に崩壊試験 1 及び 2 液中に溶出した。このことから、本発明の経口液剤は、胃内においても小腸内においても高い徐放性を示す。

【0072】

(製剤例 1)

原料	配合 (質量%)
アルギン酸ナトリウム	0.5
ペクチン	0.5
炭酸カルシウム	5.0
メチルパラベン	0.3
蒸留水	適量。
【0073】	

(製剤例 2)

原料	配合 (質量%)
アルギン酸ナトリウム	0.5
ペクチン	0.5
炭酸カルシウム	5.0
蒸留水	適量。
【0074】	

(製剤例 3)

原料	配合 (質量%)
ジェランガム	1.0
アラビアガム	1.0
蒸留水	適量。
【0075】	

(製剤例 4)

原料	配合 (質量%)
κ カラギーナン	0.5
酸化マグネシウム	5.0
蒸留水	適量。
【0076】	

(製剤例 5)

原料	配合 (質量%)
----	----------

アルギン酸ナトリウム	0.5
ペクチン	0.5
サワシリン	0.5
炭酸カルシウム	5.0
メチルパラベン	0.3
蒸留水	適量。

【0077】

(製剤例6)

原料	配合 (質量%)
ポリアクリル酸ナトリウム	1.0
水酸化アルミニウム	5.0
蒸留水	適量。

【0078】

(製剤例7)

原料	配合 (質量%)
ジェランガム	1.0
アモキシシリン	2.5
炭酸カルシウム	5.0
グリセリン	20.0
防腐剤	適量
蒸留水	適量。

【0079】

(製剤例8)

原料	配合 (質量%)
シメチジン	2.0
アルギン酸ナトリウム	0.5
ペクチン	0.5
炭酸カルシウム	5.0
D-ソルビトール液	20.0

pH調整剤（塩酸）

適量

蒸留水

適量。

【0080】

（製剤例9）

原料	配合（質量%）
ジクロフェナクナトリウム	0.5
アルギン酸ナトリウム	0.5
ペクチン	0.5
炭酸カルシウム	5.0
蒸留水	適量。

【0081】

（製剤例10）

原料	配合（質量%）
テオフィリン	2.0
アルギン酸ナトリウム	0.5
ペクチン	0.5
炭酸カルシウム	5.0
防腐剤	適量
蒸留水	適量。

【0082】

（製剤例11）

原料	配合（質量%）
ケトプロフェン	2.0
アルギン酸ナトリウム	0.5
ペクチン	0.5
炭酸カルシウム	5.0
プロピレングリコール	20.0
蒸留水	適量。

【0083】

【発明の効果】

本発明の液状マトリックスは、薬剤を容易に可溶化、分散化或いは懸濁化することができ、液状であるため嚥下が容易であり、滅菌等の操作性が高く安定であり、苦味のマスキング効果も有し、且つ生体内でゲル化することにより薬剤の放出速度を制御することができる。従って、本発明の液状マトリックスに薬剤を含有させた経口液剤は、液状であるにも関わらず高い徐放性を有するという従来にならぬ効果を有するものである。

【図面の簡単な説明】

【図 1】 種々の濃度の水溶性高分子水溶液に種々の量の炭酸カルシウムを加えた場合のゲル化の様子

【図 2】 種々の濃度の水溶性高分子水溶液に種々の量のリン酸カルシウムを加えた場合のゲル化の様子

【図 3】 ゲル強度（破断応力）とゲルからのリボフラビンの放出との関係を表す図

【図 4】 本発明の経口液剤からのリボフラビンの持続放出を表す図

【図 5】 本発明の経口液剤からのアセトアミノフェンの持続放出を表す図

【図 6】 本発明の液状マトリックスと対象例をオートクレーブした様子

【図 7】 2 種の水溶性高分子を含む本発明の経口液剤からのリボフラビンの持続放出を表す図

【図 8】 粘度と服用の容易性に関する官能試験結果

【図 9】 苦味のマスキング効果に関する官能試験結果

【図 1 0】 本発明の経口液剤からのリボフラビンの持続放出を表す図

【書類名】

図面

【図 1】

		炭酸カルシウム						
		1mg (0.01mmol)	10mg (0.1mmol)	20mg (0.2mmol)	40mg (0.4mmol)	60mg (0.6mmol)	80mg (0.8mmol)	100mg (1mmol)
7-キリン酸((内はカルホキシル基のモル数))	0.01質量% (0.005mmol)	×	×	—	—	—	—	×
	0.1質量% (0.05mmol)	×	×	×	×	×	×	×
	0.2質量% (0.09mmol)	—	×	△	△	△	△	△
	0.4質量% (0.2mmol)	△	△	△	△	○	○	○
	0.6質量% (0.3mmol)	△	△	○	○	○	○	○
	0.8質量% (0.4mmol)	△	△	○	○	○	○	○
	1質量% (0.5mmol)	△	△	○	○	○	○	○

○:均一にゲル化する。
△:不均一にゲル化する。
×:ゲル化しない。

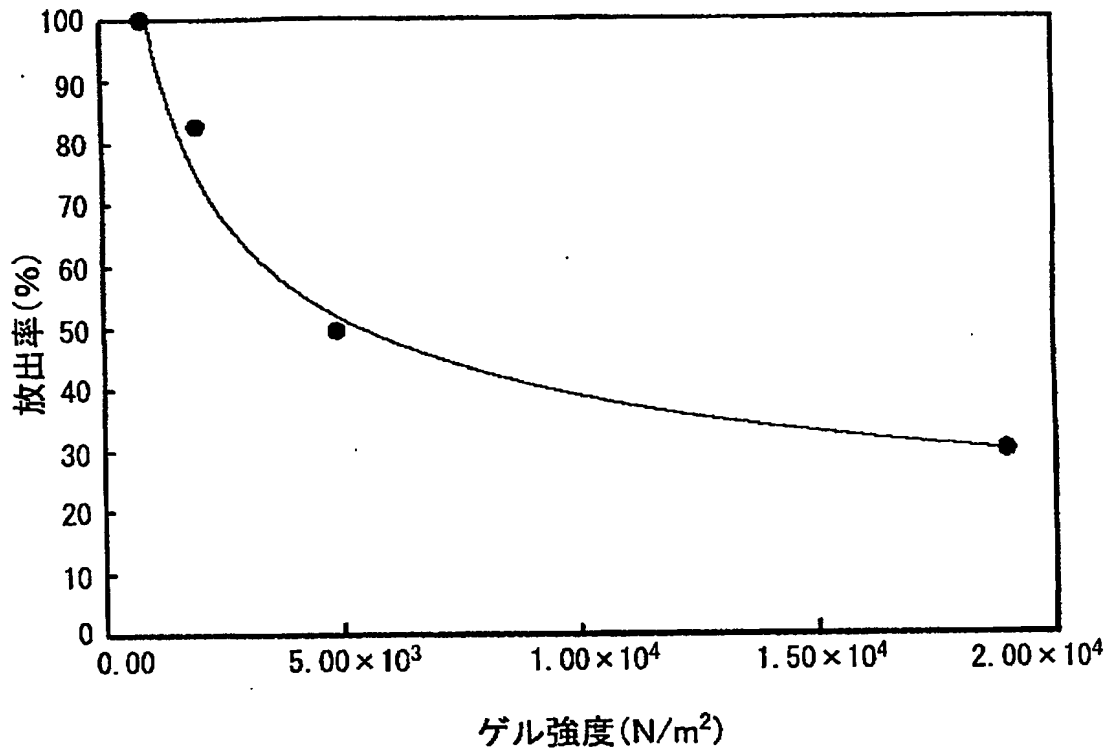
【図 2】

リン酸カルシウム		1mg (0.0032mmol)	10mg (0.032mmol)	20mg (0.064mmol)	40mg (0.13mmol)	60mg (0.19mmol)	80mg (0.26mmol)	100mg (0.32mmol)
アミノ酸((内はカルホキシル基のモル数))	0.01質量% (0.005mmol)	×	×	—	—	—	—	×
	0.1質量% (0.05mmol)	×	×	×	×	×	×	×
	0.2質量% (0.09mmol)	—	×	△	△	△	△	△
	0.4質量% (0.2mmol)	△	△	△	△	○	○	○
	0.6質量% (0.3mmol)	△	△	○	○	○	○	○
	0.8質量% (0.4mmol)	△	△	○	○	○	○	○
	1質量% (0.5mmol)	△	△	○	○	○	○	○

○:均一にゲル化する。
△:不均一にゲル化する。
×:ゲル化しない。

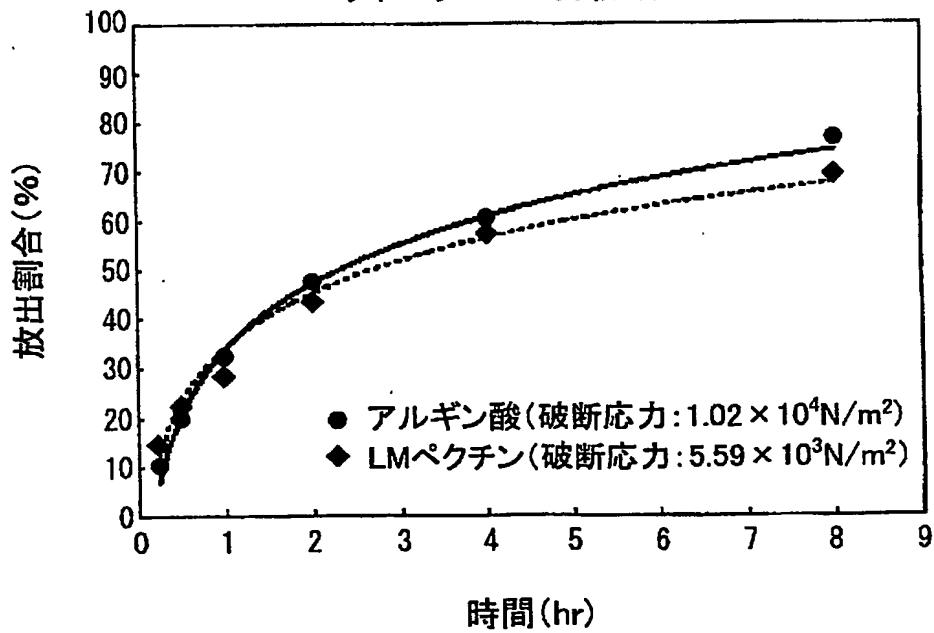
【図 3】

リボフラビン放出におよぼすゲル強度の影響

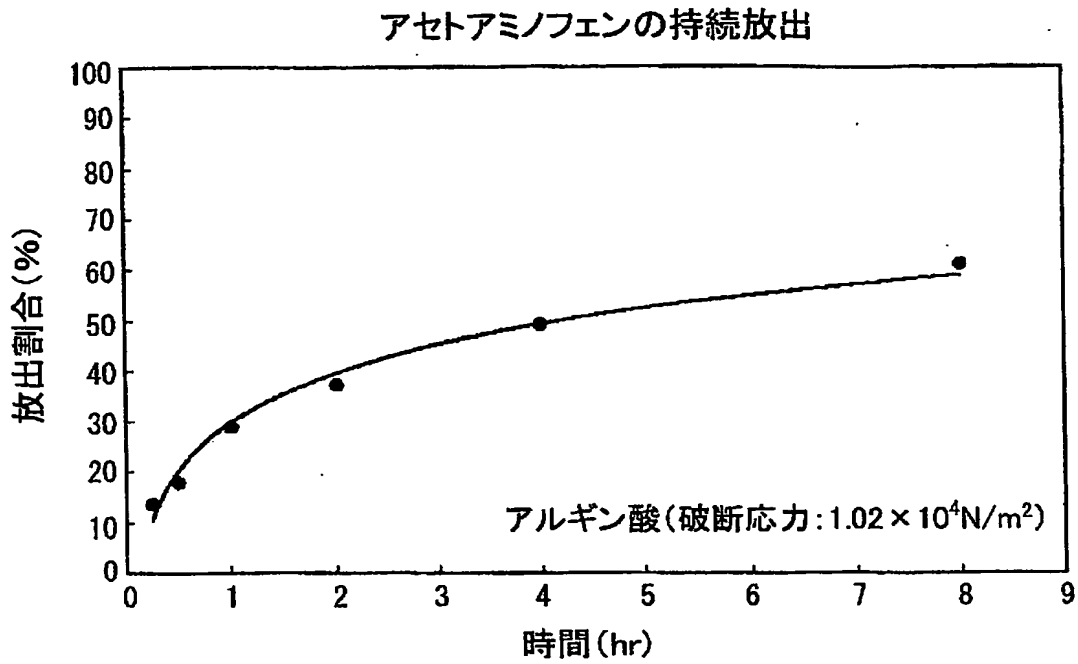


【図 4】

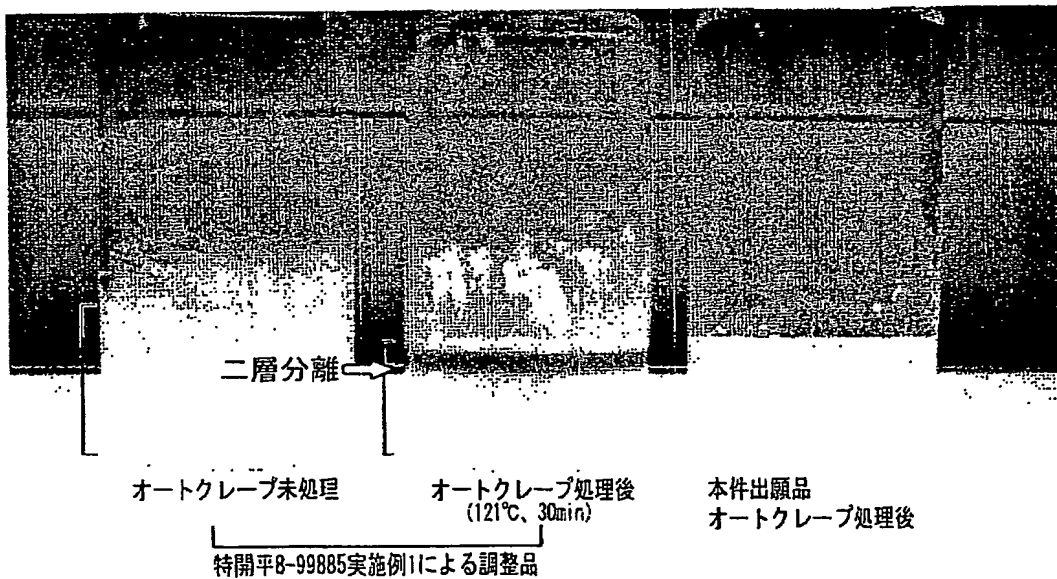
リボフラビンの持続放出



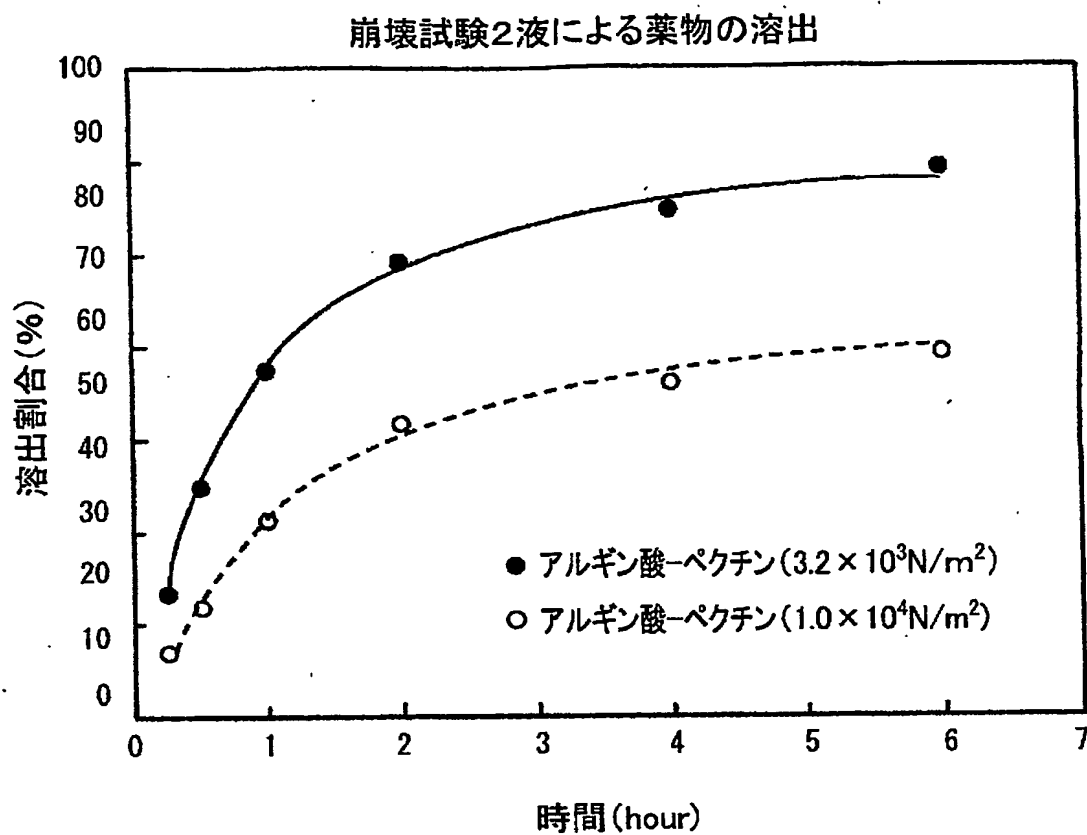
【図5】



【図6】



【図 7】



【図8】

アルギン酸ナトリウム濃度 (重量%)	1.0	1.2	1.4	1.6	1.8	2.0
粘度(Pa・S)	4.0×10^{-2}	6.0×10^{-2}	8.0×10^{-2}	1.0×10^{-1}	2.0×10^{-1}	5.0×10^{-1}
服用できる(人)	6	6	6	6	5	0
何とか服用できる(人)	0	0	0	0	1	4
服用し難い(人)	0	0	0	0	0	2

【図9】

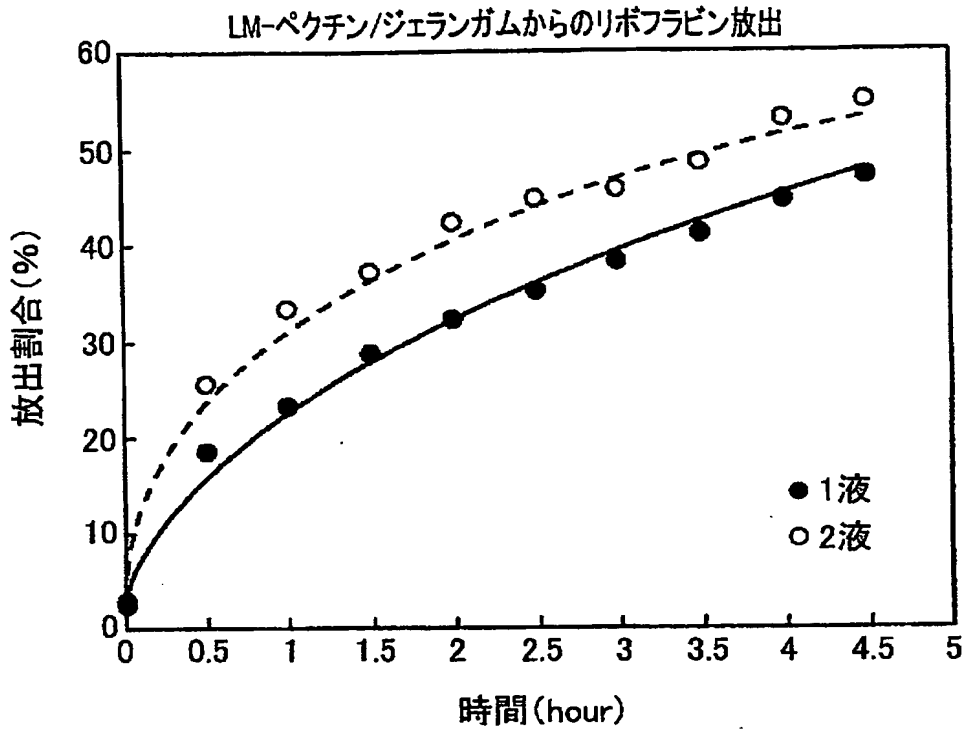
苦味の マスキング効果に対する評価		
◎	○	×
4名	2名	0名

◎: 苦味が大幅に緩和した。

○: 苦味が若干緩和した。

×: 苦味が緩和しなかった。

【図 1 0】



【書類名】 要約書

【課題】

薬剤を容易に可溶化、分散化或いは懸濁化することができ、液状であるため嚥下が容易であり、滅菌等の操作性が高く安定であり、苦味のマスキング効果もあり、且つ生体内でゲル化することにより薬剤の放出速度を制御できる液状の医薬用マトリックスを提供する。

【解決手段】

本発明に係る液状マトリックスは、薬剤の嚥下を容易にする液状の補助剤であって、酸性条件下でゲル化する水溶性高分子とを含み、そのゲルの破断応力が約 $3.0 \times 10^3 \text{ N/m}^2$ 以上であることを特徴とする。また、本発明に係る経口液剤は、液状であるにも関わらず高い徐放性を有する。

【書類名】 手続補正書

【整理番号】 29920

【提出日】 平成14年 5月21日

【あて先】 特許庁長官殿

【事件の表示】

【出願番号】 特願2002- 57943

【補正をする者】

【識別番号】 302005628

【氏名又は名称】 株式会社メドレックス

【代理人】

【識別番号】 100067828

【弁理士】

【氏名又は名称】 小谷 悦司

【手続補正 1】

【補正対象書類名】 特許願

【補正対象項目名】 発明者

【補正方法】 変更

【補正の内容】

【発明者】

【住所又は居所】 徳島県鳴門市鳴門町高島字南4 4 6 番地

【氏名】 藤井 尊

【発明者】

【住所又は居所】 香川県大川郡大内町町田3 1 3 - 3 1

【氏名】 山崎 啓子

【発明者】

【住所又は居所】 徳島県徳島市末広五丁目1 番1 2 - 5 - 1 0 3

【氏名】 横山 英輝

【発明者】

【住所又は居所】 徳島県板野郡北島町新喜来字中竿4 0 - 2 4

【氏名】 ▲濱▼本 英利

【発明者】

【住所又は居所】 徳島県鳴門市撫養町立岩字元地 8 7 番地 3 0 2

【氏名】 平田 彰彦

【手続補正 2】

【補正対象書類名】 特許願

【補正対象項目名】 提出物件の目録

【補正方法】 追加

【補正の内容】

【提出物件の目録】

【包括委任状番号】 0204866

【その他】 発明者の▲濱▼本 英利を記載ミスしました。

【ブルーフの要否】 要

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号 [302005628]

1. 変更年月日	2002年 1月25日
[変更理由]	新規登録
住 所	香川県大川郡白鳥町松原1055
氏 名	株式会社 メドレックス